

Aus der Universitäts-Kinderklinik Zürich
Direktor: Prof. Dr. G. Fanconi
Arbeit unter Leitung von P.-D. Dr. C. Gasser

Primäres Leberzellcarcinom im Säuglings- und Kindesalter

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER
DOKTORWÜRDE DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER

UNIVERSITÄT ZÜRICH

VORGELEGT VON

HOSSEIN MOGHADAM KAZVINI
VON TEHERAN, IRAN

GENEHMIGT
AUF ANTRAG VON HERRN PROF. DR. G. FANCONI
UND HERRN P.-D. DR. C. GASSER

BRUNNER & BODMER ZÜRICH
1953



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41507224_0123

Aus der Universitäts-Kinderklinik Zürich
Direktor: Prof. Dr. G. Fanconi
Arbeit unter Leitung von P.-D. Dr. C. Gasser

Primäres Leberzellcarcinom im Säuglings- und Kindesalter

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER
DOKTORWÜRDE DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER

UNIVERSITÄT ZÜRICH

VORGELEGT VON

HOSSEIN MOGHADAM KAZVINI

VON TEHERAN, IRAN

GENEHMIGT
AUF ANTRAG VON HERRN PROF. DR. G. FANCONI
UND HERRN P.-D. DR. C. GASSER

BRUNNER & BODMER ZÜRICH

1953



INHALTSVERZEICHNIS

Einleitung und Geschichtliches	5
Vorkommen	7
Kasuistik	10
Klinik	26
Differentialdiagnose	31
Pathogenese und Aetiologie	33
Pathologische Anatomie	35
Therapie	37
Prognose	37
Zusammenfassung	38
Literatur	39
Curriculum vitae	42

EINLEITUNG UND GESCHICHTLICHES

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit dem primären Lebercarcinom im Kindesalter. Sie versucht auf Grund von 4 Fällen, die seit 1947 im Kinderspital Zürich zur Beobachtung kamen, und unter Berücksichtigung der Literatur die klinische Symptomatologie, die Laboratoriumsbefunde, die Diagnose und Differentialdiagnose und die pathologische Anatomie zu beschreiben und kurz die therapeutischen Möglichkeiten zu erwähnen.

"Diejenigen Organe, welche besonders häufig Sitz der sekundären Gewächse sind, werden nur selten von primären bösartigen Geschwülsten heimgesucht" schreibt VIRCHOW. Er trennt auch als erster das primäre Lebercarcinom von den sekundären viel häufigeren Geschwülsten der Leber. Das Leiden ist an und für sich eine Seltenheit und besonders im Kindesalter eine grosse Rarität. WARVI fand in der Weltliteratur bis 1944 insgesamt 1200 Fälle bei Individuen aller Altersgruppen. CASTLE berichtet über 42 Fälle bei Kindern zwischen einem Tag und 16 Jahren, die in der Literatur bis 1914 erschienen. GRIFFITH (1918) stellte 57 Fälle des primären Lebercarcinoms bei Individuen unter 18 Jahren zusammen. DANSIE (1922) konnte 25 Fälle bei Kindern unter 2 1/2 Jahren in der Literatur finden. KILFOY und TERRY (1929) gaben die Arbeit von Castle wieder und fügten zwei eigene Fälle hinzu. STEINER (1938) fand bei einer kritischen Durchsicht der Literatur seit 1854 nur 77 Fälle bei Kindern, bei denen die Diagnose durch Biopsie oder Autopsie sichergestellt wurde. WOOD (1938) schrieb, dass er die Berichte über mehr als 100 Fälle des primären Lebercarcinoms bei Kindern seit 1841 sammeln konnte. Mme KARLIN durchsuchte ein Jahr später die Literatur für das Kindesalter und berichtete über insgesamt 126 Fälle.

Da die Arbeit von STEINER, die nur die Fälle mit sicherer Diagnose enthält, eine Literaturübersicht bis 1938 gibt, haben wir versucht, die Fälle des Schrifttums seit 1938 zusammenzustellen. Wir haben 40 Fälle mit histologisch sichergestellter Diagnose gefunden, die zusammen mit 4 Fällen vom Kinderspital Zürich in Tabelle 2 angeführt sind. Alle Fälle ohne histologisch verifizierte Diagnose wurden nicht berücksichtigt. Diese Zusammenstellung enthält keineswegs alle Fälle des primären Lebercarcinoms. Im Jahre 1945 gibt die offizielle amerikanische Statistik 29 Fälle des primären Lebertumors als Todesursache bei Kindern unter 14 Jahren

an. Im selben Jahre wurde nach Quarterly Cumulative Index Medicus nur ein einziges gutartiges Teratom der Leber in der amerikanischen Literatur beschrieben. Seit 1947 hat man im Kinderspital Zürich 4 Fälle von primärem Lebercarcinom beobachtet. Die Diagnose wurde in 3 Fällen durch Probeexcision oder Punktion, beim vierten Fall erst post mortem gestellt.

Wie aus Tabelle 2 ersichtlich ist, besteht keine einheitliche Terminologie in den verschiedenen Sprachgebieten. In Zürich ist folgende Terminologie gebräuchlich:

- 1) Leberzellcarcinom
- 2) Gallengangscarcinom
- 3) Mischform von 1) und 2).

Tab. 1: Histologisch verifizierte Lebercarcinome im Kindesalter

Zusammenstellung nach	Knaben	Mädchen	Fällen unter 2 Jahren
Steiner 77 Fälle 1854 bis 1938	52 (67,5 %)	25 (32,5 %)	41 (53,2 %)
Autor 44 Fälle 1938 bis 1952	31 (70,4 %)	13 (29,6 %)	24 (54,5 %)
Total 121 Fälle	83 (68,6 %)	38 (31,4 %)	65 (53,7 %)

VORKOMMEN

Die geographische Verteilung der Krankheit ist sehr interessant. Sie kommt in Europa und Amerika sehr selten vor, häufig dagegen in Südafrika, im nahen und fernen Osten, besonders in Java und Sumatra. Nach BOYD ist das Leiden die häufigste Form der Carcinome in Java. NAGAYO gibt an, dass das primäre Lebercarcinom in Japan das dritthäufigste bei der männlichen, das sechsthäufigste Carcinom bei der weiblichen Bevölkerung ist. Nach demselben Autor ist in China und Korea der Leberzelltumor das fünft- bzw. dritthäufigste Carcinom bei männlichen, das acht- bzw. vierthäufigste Carcinom bei weiblichen Individuen.

Es kann in jedem Alter vorkommen, wird jedoch nach den verschiedenen Autoren am häufigsten zwischen dem 40. und 60. Altersjahre gesehen. Ein Vergleich der Angaben von WARVI (1200 Gesamtfälle) und WOOD (100 Fälle im Kindesalter) ergibt, dass jeder zwölfte Fall ein Kind trifft. NOEGGERATH berichtete im Jahre 1854 über einen Fall eines Geburtshindernisses infolge eines Lebercarcinoms bei einem Neugeborenen. WILBUR fand 1944 bei einem Neugeborenen von 3 Tagen einen abdominellen Tumor, welcher ein echtes Hepatom (siehe unten) war. LANGMEAD berichtete 1912 ebenfalls über einen Fall bei einem Mädchen im Alter von 5 Wochen. Auch FINKELSTEIN spricht von angeborenen bösartigen Lebergeschwülsten, die so gross waren, dass sie zu Geburtshindernissen wurden.

Aus Tabelle 1 geht deutlich und in Uebereinstimmung mit STEINER hervor, dass über 50 % der kindlichen Fällen in den ersten beiden Lebensjahren diagnostiziert wurden und dass ca. zwei Drittel aller Fälle Knaben waren.

Tab. 2: Uebersicht von 44 histologisch verifizierten malignen primären Lebertumoren aus der Weltliteratur seit 1938.
(Ergänzung zu den Fällen Steiners der Jahre 1854-1937)

Nr.	Jahr	Autor	Alter	Geschlecht	Diagnose des Autors
1	1938	Wood	8 Mo.	weiblich	Primary Liver Cell Carcinoma, Multiple Nodules
2	1938	Balasingham und Sreenivasan	12 J.	männlich	Liver-celled Type of Cancer
3	1938	Webster	18 Mo.	männlich	Malignant Hepatoma
4	1938	Webster	4 Mo.	männlich	Malignant Hepatoma
5	1938	Webster	6 Mo.	männlich	Teratoid Hepatoma *
6	1938	Hamburger	5 J.	männlich	Circumscribed Liver Cell Carcinoma
7	1938	Fèvre und Dassios	11 J.	weiblich	Epithéliome trabéculaire primitif du foie
8	1938	Fèvre und Dassios	3 J.	männlich	Epithéliome trabéculaire primitif du foie
9	1938	Fèvre und Dassios	9 J.	männlich	Epithéliome trabéculaire primitif du foie
10	1939	Danilov	16 J.	männlich	Primäres Leberzellcarcinom, Galle produziert
11	1939	Drummond und Tollman	2 J.	männlich	Primary Carcinoma of the Liver
12	1940	Martin	3 J.	männlich	Epithéliome trabéculaire massif du foie
13	1940	Wentz und Kato	6 J.	weiblich	Primary Carcinoma of the Liver
14	1940	Hansen, Ziegler und Mc Quarrie	10 J.	männlich	Primary Carcinoma of the Liver
15	1940	Steinhilber	9 Mo.	weiblich	Hepatozelluläres Carcinom
16	1941	Tanka	9 Mo.	männlich	Hepatoma in Nursling
17	1941	Parini	14 Mo.	männlich	Primäres Leberzellcarcinom
18	1941	Leffers	16 Mo.	männlich	Multinoduläre, teratoide Mischgewulst **
19	1942	Platou und Hill	3 1/2 Mo.	männlich	Primary Carcinoma of the Liver
20	1942	Platou und Hill	2 Mo.	männlich	Primary Carcinoma of the Liver
21	1942	Torulinson und Wolff	18 Mo.	männlich	Primary Carcinoma of the Liver Cell
22	1942	Torulinson und Wolff	18 Mo.	weiblich	Primary Carcinoma of the Liver Cell
23	1944	Wilbur, Wood und Willet	3 Tg.	männlich	Malignant Hepatoma

24	1944	Litman und Wells	2 Mo.	männlich	Malignant Hepatoma
25	1944	Packard und Stevenson	13 Mo.	männlich	Malignant Hepatoma, Multiple Nodules
26	1946	Rosenblatt und May	4 Mo.	männlich	Primary Carcinoma of the Liver
27	1946	Rosenblatt und May	2 1/2 J.	männlich	Primary Carcinoma of the Liver
28	1946	Sransky und Pecache	9 J.	männlich	Primary Carcinoma of the Liver
29	1947	Andiotakis und Cambylafka	3 1/2 J.	weiblich	Cancer primitif du foie
30	1948	Beynon	15 J.	männlich	Primary Carcinoma of the Liver
31	1948	Sacrez und Lagoutière	3 J.	männlich	Epithéliome trabéculaire primitif du foie
32	1948	Sransky und Lawas	9 J.	weiblich	Primary Carcinoma of the Liver
33	1949	Osterlin	10 Mo.	männlich	Primary Carcinoma of the Liver
34	1949	Rathmel und Mains	5 Mo.	weiblich	Multiple Hemorrhagic Hepatoma
35	1950	Brolén	2 J.	männlich	Cancer hepatis juvenilis
36	1950	Sawyer	20 Mo.	weiblich	Nodular Malignant Hepatoma
37	1951	O'Sullivan	5 J.	weiblich	Malignant Hepatoma
38	1951	Dluhos	6 Mo.	männlich	Embryonalni nador jater (Mischgewulst) *
39	1951	Grayzel und Millman	6 J.	männlich	Cholangiohepatoma
40	1951	Vu Cong Hoe und Phan Dinh Tuan	14 Mo.	weiblich	Cancer primitif du foie
41	1952	Autur	6 Mo.	weiblich	Primäres Leberzellcarcinom
42	1952	Autur	5 1/2 J.	männlich	Primäres Leberzellcarcinom
43	1952	Autur	10 Mo.	weiblich	Primäres Leberzellcarcinom
44	1952	Autur	3 1/2 J.	männlich	Primäres Leberzellcarcinom

* Wenn nichts anderes bemerkt ist, ist mit der Mischgeschwulst (und Teratoid) ein Cholangiohepatom gemeint.

** Vorwiegend Leberelemente (Cholangiohepatom) daneben auch Knochen, Knorpel und andere Gewebe.

Ein reines Cholangiom wurde in der Literatur nicht beschrieben. In 19 Fällen sind Metastasen angegeben, in 9 Fällen wurden keine Metastasen gefunden und in 16 Fällen findet man keinen Bericht über Metastasen.

FALL 1: N. Regula, geb. 28.7.46, 6 Monate, J.Nr. 4112/47.

Keine familiäre Belastung. Schwangerschaft und Geburt normal. Das Kind sei, nach den Angaben der Eltern, immer ungenügend auf der rechten Seite gelegen. Anfangs Januar 1947, im Alter von 6 Monaten, fiel der Mutter am rechten Rippenbogen eine fünf frankenstück grosse, wenig erhabene, harte Schwellung auf. 2 Wochen später begann sich das Abdomen recht rapid zu vergrössern, und innerhalb weniger Tage entstand ein richtiger Trommelbauch. Gleichzeitig bestand seit einigen Tagen Fieber bis $39,7^{\circ}$. Der Arzt konstatierte einen Tumor in abdomine und wies das Mädchen am 21.1.1947 ins Spital ein. Im Eintrittsstatus finden wir folgende uns interessierende Befunde.

Guter Ernährungszustand, Puppengesicht. Haut blass, guter Turgor. Drüsen nirgends vergrössert. Muskulatur hypertonisch. Knochensystem ohne Befund. Skleren weiss. Herz und Lungen normal. Abdomen: sichtbar gespannt. Stark vermehrte Venenzeichnung im Sinne eines Caput medusae. Man kann rechts einen riesigen, offenbar von der Leber ausgehenden Tumor abgrenzen. Er reicht bis 2 Querfinger unter die Nabelhöhle und geht bogenförmig auf die linke Seite über. Milz nicht fühlbar. Nierenlogen frei. Blutbild: Hämoglobin 65 %, Erythrozyten 3,5 Millionen, Farbe-Index 0,9, Makrozyten mit Rechtsverschiebung der Price-Jones-Kurve, mittlerer Durchmesser von $7,84 \mu$. Leukozyten $21'600$ mit einer starken Linksverschiebung (siehe Tabelle 3). Thrombozyten reichlich. Senkung: 17/22 mm. Blutchemismus: Die Werte sind bis auf stark vermehrtes Cholesterin durchaus normal: Gesamtcholesterin 460 mg %, freies Cholesterin 201 mg %, Cholesterinesterquote 60 % (weiteres siehe Tabelle 3). Urin: Eiweiss ++, Zucker -, Urobilinogen + (med.), Azeton -, Chloride vermindert; Sediment: massenhaft Leukozyten, Benzidin +, keine Zylinder, vereinzelte Erythrozyten. Zuckerbelastungskurve praediabetisch ansteigend, geringer Staubeffekt, Adrenalin-Nüchternkurve normal. Im Knochenmark aber werden keine Speicherzellen und keine Tumorzellen gefunden. Für Knochenmarkwerte siehe Tab. 3. Durchleuchtung: stark vergrösserter Leberschatten, etwas vermehrte Lungenzeichnung, sonst ohne Befund. Das intravenöse Pyelogramm zeigt beidseits schöne Nierenbecken, das rechte Nierenbecken füllt sich etwas später. Die Röntgenbilder der Knochen zeigen eine Osteoporose. Der Bariumeinlauf lässt die Verdrängung der Darmschlingen nach links unten gut erkennen.

Tab. 3 : Blutbilder, Knochenmark und blutchemische Werte von Fall 1

Datum	21.1.47	29.1.47	6.3.47	10.3.47	8.4.47	16.4.47	6.5.47	5.6.47	12.6.47	28.6.47	19.7.47	15.8.47
Hämoglobin in %	65	60	83	77	76	72	79	80		97	77	48
Erythrozyten, Mill.	3,53	2,92			3,84		4,44			3,51		3,05
Färbe-Index	0,9	1,0			1,0		0,9			1,3		0,6
Leukozyten	21.600	11.600	2900	3300	7500	6250	4200	5400	2100	2800	4900	11.700
Myelozyten	3,5		2	1	0,5		1					1
Metamyelozyten	1	0,5	7	5			1					1,5
Stabkernige	24	13,5	8	14,5	14	11	9,5	26,5	24	14	22	18
Segmentkernige	38	24,5	54,5	51,5	58,0	57,0	20	33,5	25	33	45	62
Eosinophile	1	3	4	7	1	-	5,5	10,0	4	4	3	-
Basophile	-	-	0,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Monozyten	8,5	10	8,5	8,5	11,5	14	14,5	13,5	20	18	5,5	3
Lymphozyten	24	48,5	17,5	11,5	15	18	48,5	16,5	27	31	24,5	13,5
Thrombozyten	+++	+++	+++	+++	+	+	+	+++		+++	+++	++
KNOCHENMARK												
Normoblasten, basophile	0,6						2,0					
polychrom	2,0	2,6					9,2	11,2				
Karyothexis												
Megaloblasten												
Myeloblasten	2,6						3,4					
Myelozyten	unreif halbreif reife	17,2 12,4 -	41,2				1,6 3 1	9				
Metamyelozyten	11,6						3,4					
Stabkernige	24						11,8					
Segmentkernige	1,6						1,8					
Eosinophile	1,6						3,4					
Basophile	0,2						-					
Monozyten	1,4						0,4					
Lymphoide Zellen	27,4						70,2					
Unklare Zellen	5/500											
Thrombozyten	spärlich						Häufchen					
Präparat	zellreich						zellreich					
BLUTCHEMISCHE WERTE												
Rest-N mg%	35											
Chloride mg%	350					366						
Gesamteiweiss g%	6,75					6,15				7,30		
Albumin g%	4,30					4,60				4,95		
Globulin g%	2,45					1,55				2,35		
Albumin : Globulin	1,75:1					2,96:1				2,11:1		
Gesamtcholesterin mg%	496					221				179		
Freies Cholesterin mg%	201					68				66		
Cholesterinesterquote %	60					73				63		
Van den Bergh direkt	negativ					negativ				negativ		
Van den Bergh indirekt	Spur					positiv				positiv		
Bilirubin mg%	0,42					0,70				0,54		0,82
Takata-Ara	negativ									negativ		

Das Fehlen der Speicherzellen im Knochenmark und der höckerige Lebertumor lassen an ein Malignom denken, und man entschliesst sich, durch eine Probe-Laparatomie die Diagnose zu sichern.

Probe-Laparatomie (Dr. Grob) 31.1.47: Nach der Oeffnung des Bauches hat man den Eindruck, dass fast die ganze Leber in einen Tumor umgewandelt ist. Im rechten Leberlappen finden sich multiple Knoten, die teils derb und teils elastisch sind. Stellenweise sieht man weisse, höckerige kleine Gebilde unter der Oberfläche. Es wird eine Probeexcision von einem Knoten vorgenommen.

Histologischer Befund (Dr. Aufdermauer): Das Material ist aus soliden, verzweigten Strängen aufgebaut, welche gelegentlich Drüsenschläuche bilden. Die Drüsenbildung ist nur angedeutet. Zwischen den Tumorzellsträngen sehr wenig gefässführendes Bindegewebe. Die Stränge sind aus unscharf begrenzten Zellen mit wechselndem basophilen Plasma aufgebaut. Kerne rundlich, wechselnder Chromatingehalt. Es kommen Mitosen und Pyknoten vor.

Diagnose: primäres Leberzellcarcinom

Verlauf: Die Therapie besteht in Röntgenbestrahlungen und wegen Neigung zu normochromer Anämie in Bluttransfusionen. Die erste Serie der Bestrahlungen wird in 38 Sitzungen gegeben, die zweite Serie nach 47 Tagen Unterbruch in 21 Sitzungen. Gesamtdosis der Bestrahlungen der ersten Serie = 1950 r/l; Gesamtdosis der Bestrahlungen der zweiten Serie = 1050 r/l; Totaldosis der Röntgenbestrahlungen in 59 Sitzungen = 3000 r/l. Gegen die Pyurie wird Elkosin verabreicht, wonach die anfänglich starke Leukozytose verschwindet und in eine starke Leukopenie übergeht. Vorübergehendes Anschwellen der Milz. Der Blutchemismus zeigt nach dreimaligen Untersuchungen eine unwesentliche Zunahme des Bilirubins (unter 1 mg%) und eine Abnahme des Cholesterinwertes auf Normalwerte (Tabelle 3). Das Knochenmark wird zweimal untersucht, und es werden keine Tumorzellen gefunden, hingegen einmal wenige Erythroblasten (2,6 %) und einmal viele lymphoide Elemente (70,2 %); Knochenmarkwerte siehe Tabelle 3. Die in regelmässigen Abständen gemachten Röntgenbilder der Lungen zeigen im August 47, 6 Monate nach Spitaleintritt, mutmassliche Metastasen der rechten Lunge und unverändert starke Osteoporose. Das Mädchen kommt schliesslich nach 7-monatigem Spitalaufenthalt unter dem Bilde zunehmender Cachexie, Anämie, ständigem Gewichtsverlust, gewaltiger Osteoporose, Cyanose und eines intensiven terminalen Ikterus am 1.9.47 ad exitum.

Pathologisch-anatomischer Befund (Auszug aus dem Sektionsprotokoll No. 1183 ; Obduzent Dr. Enderlin): Deutlich reduzierter Ernährungs-
zustand. Haut ausgesprochen gelb. Abdomen halbkugelig vorgewölbt. Die
Schädelsektion zeigt keine Besonderheiten. Brust- und Bauchsektion:
Panniculus adiposus angedeutet. Im Abdomen ca. 300 ccm flüssiges, teilweise
geronnenes Blut. Die Leber reicht bis 10 cm unterhalb des Proc. xypoides. Die
Milz ist wenig vergrössert, $6\frac{1}{2} : 4 : 1\frac{1}{2}$ cm, und durch die Leber nach der
Seite gedrängt. Zwerchfellstand rechts 4., links 5. Rippe. Herzhöhlen deut-
lich erweitert. Lungen blass gelblichrot, mit zahlreichen halbkugeligen vor-
springenden, bis haselnussgrossen, gelblichen, eher etwas weichen Knoten. Im
Bereich der Venenwinkel links findet sich ein ca. kleinkirschgrosser wenig
derber Knoten. Die Leber ist von zahlreichen, bis kleinapfelgrossen, mässig
derben, teils gelblichweissen, teils rötlichen Knoten durchsetzt. Einige Knoten
sind ausgesprochen grünlich. Ein Knoten am Margo im Bereiche des linken
Leberlappens ist ausgesprochen weich, die Kapsel ist durchbrochen und die
Defektstelle ist mit Blutkoagula belegt. Einige Knoten sind von kapselartigem,
blass-weisslichem Bindegewebe umschlossen. Die Vena portae ist am Hilus
durch ein brüchiges, wenig festhaftendes Gerinsel verschlossen. Gallenwege
durchgängig. Magen, Pankreas und Intestinum ohne Befund. Die periportalen
Knoten sind bis bohnergross, graubraun und weich. Nieren, Nebennieren, Urete-
ren, Harnblase und Genitalien ohne Befund. Knochen: Spongiosa vermin-
dert, Knochenbalken auffallend schmal.

Histiographie : Herz : leichte Myokardverfettung. Lunge : in
Umgebung der Tumorknoten atelektatisch, sonst normaler Aufbau. Leber :
Läppchen wenig deutlich, stellenweise kaum zu erkennen. Leberzellbalken
meist nur an der ursprünglichen Läppchenperipherie erhalten, im Läppchen-
zentrum stark verschmälert oder fehlend. An anderen Stellen, besonders in
der Nähe von Tumorknoten teilweise parallel zueinander verlaufend, teil-
weise netzartige Gebilde formend. Leberzellkerne gegen Läppchenzentren zu
oft fehlend. Gefässe im Läppchenzentrum erweitert, prall mit Blut gefüllt.
An der Grenze der nekrotischen Läppchenzentren zahlreiche polymorphonukleäre
Leukozyten. Die Leberzellen enthalten zahlreiche Fettröpfchen. Lebertu-
mor : Neben Tumorknoten von rundlicher Begrenzung finden sich Tumorele-
mente an vielen Stellen im Bereiche der Glisson'schen Scheiden, und zwar vor
allem in den Gefässen. Die Knoten sind aus trabekulärartigen Elementen oft
auch nur Zellnestern ohne irgendwelche Ordnung aufgebaut. Das Stroma ist
sehr spärlich, feinfaserig, oft scheint es ganz zu fehlen. Manche Knoten zei-
gen zentral haemorrhagische Herde. Teile einiger Knoten oder ganze Knoten
bestehen aus dicht aneinanderliegenden, stark acidophilen Zellen von polyedri-

scher Form mit breitem Plasmasaum und kleinem, rundlichem, chromatinreichem Kern. Die Zellen von übrigen Knoten sind basophil, von wechselnder Form, breitem Plasmasaum und eher blasigem, wenig chromatinreichem, unregelmässig länglichem Kern. Zahlreiche Mitosen, darunter viele atypische. Kein Gallenpigment im Tumorknoten. Lungenmetastasen : Subpleural und in der Tiefe des Parenchyms finden sich Knoten vom gleichen Bau wie in der Leber. Milz mikroskopisch ohne Besonderheiten. Nieren leicht verfettet, sonst von normalem Aufbau.

Pathologisch-anatomische Diagnose: (Prof. Zollinger): Primäres Leberzell-Carcinom bei K¹-in-kind. Metastasen im Centrum tendineum des Diaphragmas rechts, in Lungen und Virchow'scher Drüse. Portale Stauungsmilz. Allgemeiner Ikterus. Anämische Organe. Ca. 300 ccm Blut in abdomine. Thrombose der Vena portae. Dilatatio cordis. Status nach Röntgenbestrahlung. Allgemeine Osteoporose.

Epikrise : Ein 6 Monate altes Mädchen wird wegen eines Tumors im Abdomen ins Spital eingewiesen. Man findet eine vergrößerte höckerige Leber, die bis 2 Querfinger unter die Nabelhöhle reicht. Man denkt zuerst an eine Glykogenspeicherkrankheit, doch der höckerige Lebertumor lässt an ein Malignom denken. Probe-Excision ergibt die Diagnose eines Leberzellcarcinoms. Die Therapie besteht in Röntgenbestrahlungen, welche eine nur vorübergehende Verkleinerung des Tumors erzeugen. Das Kind kommt 7 Monate nach Auftritt der Symptome ad exitum. Die Sektion bestätigt die Diagnose. Metastasen wurden klinisch und autoptisch in perihilären Lymphknoten und Lungen gefunden. Autoptisch zudem Pfortaderthrombose mit Stauungsmilz.

FALL 2 : K. Kurt, geb. 20.4.45, 5 4/12 Jahre, J. Nr. 2816/50

Keine familiäre Belastung. Normaler Verlauf der Schwangerschaft und Geburt. Geburtsgewicht 2450 g. Der 5-jährige Knabe wird wegen einer vergrößerten Leber, Erbrechen während dem Essen, Appetitlosigkeit und subfebrilen Temperaturen am 28.8.50 ins Spital eingewiesen. Eintrittsstatus : Guter Allgemeinzustand ; geistig etwas zurück. Haut leicht gebräunt, guter Turgor, leichte Andeutung von Venenzeichnung über dem Sternum. Muskulatur leicht hypoton. Skleren leicht ikterisch. Herz und Lungen normal. Abdomen : Der Oberbauch überragt etwas das Thoraxniveau, nicht symmetrisch, die rechte Seite ist vorgewölbt. Das Kind gibt eine Druckempfindlichkeit etwas oberhalb des Nabels an. Die Leber ist stark vergrößert, ihr unterer runder Rand reicht in der Mamillarlinie 8 cm unter den Rippenbogen. Sie ist derb. auf der Oberfläche sind einige unregelmässige Höcker zu palpieren, die nicht dolent zu sein scheinen. Die Milz ist nicht palpabel. Kein Aszites. Extremitäten

täten, Genitalien und Nervensystem ohne Befund. Blutbild : Hämoglobin 105 %, Erythrozyten 5,98 Millionen, Farbe-Index 0.9 . vereinzelte Erythroblasten. Leukozyten 11'600, Lymphozytopenie von 16 % (Tab. 4).

Makrosenkung : 10/31. Blutchemismus : Bilirubin 1,14 mg%, Gesamtcholesterin 410 mg%, freies Cholesterin 130 mg%, Cholesterinesterquote 68% (sonstige Werte siehe Tabelle 4). Urin : dunkelgelb. Durchleuchtung : Zwerchfellhochstand rechts, sonst ohne Befund. Abdomenleeraufnahme : stark vergrösserte Leber und steil gestellte, vergrösserte Milz. Röntgenaufnahmen der Extremitäten : leichte Osteoporose, 9 Handwurzelknochenkerne ! Die Lumbalpunktion ergibt normale Befunde. Wassermann und Kahn im Blut und Liquor negativ. Sternalpunktion : normale Zusammensetzung, keine Speicher- und keine Tumorzellen.

Nüchternblutzucker 88 mg %. Leberfunktionsprüfung : Galaktoseversuch normal. Zuckerbelastungskurve : starker Staubeffekt (Absinken bis auf 68 mg %), starker Anstieg auf Adrenalin. Das intravenöse Pyelogramm zeigt : linkes Nierenbecken schlank und gross, entsprechend einer sehr grossen Niere. Das rechte Nierenbecken ist klein, plump, Kelche nicht schön dargestellt, füllt sich später. Die beiden Nierenbecken liegen tief.

Duodenalsondierung : Keine Lamblien, vereinzelte Leukozyten und Erythrozyten. Trypsin, Lipase, Diastase in normalen Mengen. Magendarmpassage und Bariumeinlauf zeigen eine tief gedrängte Flexura hepatica, sonst ohne Befund.

Probe - Laparatomie (Dr. Grob) : Wenig Aszites im Abdomen. Die Leber ist diffus stark vergrössert, hat eine dunkelrote Farbe und ist sehr stark hyperämisch. Ueber einem palpablen Knoten wird eine Probeexcision vorgenommen.

Histologische Untersuchung : (Prof. Zollinger) : Das Material besteht aus einem mässig scharf begrenzten Tumorknoten im leicht komprimierten Lebergewebe. Das letztere scheint sonst unverändert. An der Tumorpherie hat sich eine Art Kapsel gebildet, welche vom Tumor nur teilweise respektiert wird, d.h. einzelne Tumorstränge nagen das Bindegewebe an und dringen zwischen die Fasern hinein. Der Tumor besteht aus sehr breiten, soliden epithelialen Zellsträngen. Die Zellen selbst sind ziemlich stark verfettet und erinnern in ihrem Aufbau noch weitgehend an Leberzellen. Der Chromatingehalt der Kerne ist vermehrt und die Nukleolen sind vergrössert. Es finden sich zahlreiche, oft pathologische Mitosen. Diagnose : juveniles primäres Leberzellcarcinom.

Verlauf : Der postoperative Temperaturanstieg bleibt trotz der Penicillinbehandlung bestehen, was auf Tumorzerfall zurückgeführt wird. Der Knabe

bekommt Vitaminpräparate und Bluttransfusionen. Inzwischen steigt das Serumbilirubin auf 3,4 mg%. Die übrigen blutchemischen Werte bleiben fast unverändert. Das Blutbild bleibt auch ziemlich unverändert mit Ausnahme der Lymphozytopenie, die noch stärker wird (Tab. 4). Der Allgemeinzustand des Kindes verschlimmert sich von Tag zu Tag. Der Knabe wird apathisch und müde. Er kann sich kaum mehr setzen. Appetit minimal, hat Mühe mit Atmung und klagt über Schmerzen in der Brust. Der Unterschied zwischen dem kachektischen Körper und dem stark aufgetriebenen Bauch wird immer ausgeprägter. Man beginnt mit Aminopterintherapie (1/2 mg pro die) und Röntgenbestrahlung, welche jedoch nach 13 Sitzungen wegen dem raschen Zerfall des Knaben eingestellt werden muss. Gesamtdosis der Bestrahlung: 1040 r/1 auf zwei Felder. Das Kind blutet aus dem Mund. Auf der vorderen Seite der ganz abgemagerten Aermchen treten Ecchymosen auf. Der Knabe klagt über starke Schmerzen in der Lebergegend. Das Aminopterin wird abgesetzt. Der Stuhl ist wässrig-blutig, der Urin dunkelrot. Der Knabe stirbt an starker Kachexie und Somnolenz 2 Monate nach Auftreten der Symptome. Terminal findet man eine starke Porphyrinurie von 600 Gamma%, was auf eine schwere Schädigung des Leberparenchyms zurückgeführt wird.

Pathologisch-anatomischer Befund (Auszug aus dem Sektionsprotokoll Nr. 1376/50; Obduzent Dr. Meyer): Schwere Kachexie. Schädelsektion: Hirnödem, sonst ohne Befund. Bauch- und Brustsektion: ca. 20 ccm rötlich klare Flüssigkeit in der Bauchhöhle. Leber 16 cm unter der Spitze des Proc. xiphoides. In der rechten Pleurahöhle 50 ccm gelblich klare Flüssigkeit. Der basale Teil des rechten Unterlappens ist dunkelviolet, seine Konsistenz lederartig. Die Milz misst 9:4 1/2:2 cm, Schnittfläche normal. Leber: 24:19:8 cm. Besonders ist der rechte Lappen vergrößert; Kapsel darüber verdickt. Die Oberfläche ist grobknotig. Die Knoten sind verschieden gross, teils derb, teils weich, grünlich-gelb gefärbt. Gallengänge durchgängig. In die Vena cava wächst ein zapfenartiges, etwas brüchiges Gebilde, das der Wand anhaftet. Magen-Darm: Die Magenschleimhaut zeigt zahlreiche, punktförmige rötliche Flecken. Untere Dünndarmpartien und Colon enthalten ca. 100 ccm frisches Blut. Paraaortal einige bis kirschkerngrosse, weiche Knoten. Nieren: links 9 1/2:4 1/2:3 cm, gelb-bräunlich, Oberfläche glatt, rechts 5:2 1/2:1 1/2 cm. Am oberen Pol zahlreiche eingezogene Partien mit massenhaft bis erbsengrossen, klar durchscheinenden Bläschen. Ureteren, Blase, Pankreas normal.

Histographie: (Prof. Zollinger): Herz: Myokardverfettung. Leber: in unveränderten Partien Läppchenbau deutlich, Zentralvenen mittelweit. Leberzellen enthalten reichlich Fettröpfchen. Ohne dass eine

Tab. 4 : Blutbilder, Knochenmark und blutchemische Werte von Fall 2

Datum :	29.8.50	12.9.50	26.9.50	17.10.50
Hämoglobin in %	105	98	94	104
Erythrozyten, Mill.	5.98	5.67	6.3	6.08
Färbe-Index	0,9	0,86	0,75	0,86
Retikulozyten ‰			38	19
Leukozyten	11.600	6800	18.800	11.200
Stabkernige	3	4	30,5	10
Segmentkernige	71,5	67	48,5	67,5
Eosinophile	0,5	5	1,5	3,5
Basophile	0,5	1,33	-	-
Monozyten	8,5	8,66	9	8,5
Lymphozyten	16	13,66	10	9,5
Plasmazellen	-	0,33	0,5	0,5
Thrombozyten	normal	reichlich	1.100.000	180.000
KNOCHENMARK				
Proerythroblasten	0,5			
Makroblasten	0,5			
Normoblasten	basophil			
	polychrom			
	orthochrom			
	4,5 } 13,5			
	6,5 }			
	1,5 }			
Erythroblastenmitosen	1/27			
Karyorrhexis	0			
Myeloblasten	0,5			
Myelozyten, — unreif	2			
— halbreif	3,5			
— reif	5,5			
Metamyelozyten	8			
Neutrophile, — stabkernige	12,5			
— segmentkernige	32			
Eosinophile	8			
Basophile	-			
Monozyten	6,5			
Lymphoide Zellen	21,5			
Mitosen	0/200			

Fortsetzung der Tabelle siehe nächste Seite.

Tabelle 4, Fortsetzung

Datum	29.8.50	12.9.50	26.9.50	17.10.50
Unklare Zellen	11/227			
Megakaryozyten	mässig			
Thrombozyten	in gr. Haufen			
Präparat	zellarm, keine Speicherzellen			
SERUMWERTE				
Rest-N mg%			11,2	
Eisen Gamma %	86			
Chloride mg%	344		340	
Phosphate mg%	3,7			
Calcium mg%	9,6			
Gesamteiweiss g%	6,85		6,6	
Albumine g%	4,85		4,3	
Globuline g%	2		2,3	
Albumin : Globulin	2,42:1		1,9:1	
Gesamtcholesterin mg%	410		380	
Freies Cholesterin mg%	130		140	
Cholesterinesterquote %	68		63	
Blutzucker mg%	88		95	
Van den Bergh indir. u. dir.	pos. bzw. angedeutet			
Bilirubin mg%	1,14		3,4	
Takata-Ara	negativ		negativ	
Cadmiumreaktion	pos. / neg.		pos.	
Phosphatase, Bodansky Einh.	8,8			
Alkalireserve	56		46	
Resistenz der Erythrozyten	0,48-0,32% NaCl			
Hämatokrit nach Wintrobe	37 Vol. %			
Gesamtbasen	152			

scharfe Grenze erkennbar wäre, ändern die Zellen plötzlich ihren Charakter, werden dunkler, Plasma stärker basophil, und werden polymorph. Kerne werden grösser, polymorph und chromatinreich. Nukleolen werden auch grösser. Es sind einige Mitosen zu sehen. Auch Riesenzellen mit 2 bis 3 Kernen sind zu sehen. Stellenweise finden sich in den Knoten noch Streifen vom erhaltenen Leberparenchym. In den Aesten der Vena portae findet sich auch Tumorgewebe, welches an der Wand anzuhaften scheint. An einigen Stellen ausgedehnte Ansammlungen von Erythrozyten. Lungen : An einer Stelle findet sich ein scharf begrenzter Knoten aus einem Gewebe, das genau denselben Aufbau zeigt wie oben beschrieben wurde. Am Rande wächst es deutlich in die umgebenden Alveolen und Septen. Die peribronchialen Lymphräume und Arterienwände sind von diesem Gewebe durchsetzt. Paraaortale Lymphknoten : das lymphatische Gewebe ist von einem oben beschriebenen Gewebe durchsetzt. Milz : Follikel unscharf begrenzt, stellenweise nicht erkennbar, stellenweise gross mit wenigen Retikulumzellen. Die rote Pulpa ist zellreich mit deutlich erweitertem Sinus. An einigen Stellen finden sich grosse Zellen mit grossen Kernen und sehr grossen Nukleoli, welche den beschriebenen Tumorzellen gleichen. Das Retikulumgerüst ist vermehrt und vergrößert. Nieren : linke Niere : normaler Aufbau von Glomeruli und Tubuli, Verfettung der Tubulizellen ; rechte Niere : es findet sich ein eigenartiges buntes Bild von einem mit Endothel ausgekleideten, grossen, dickwandigen Hohlraum, von bindegewebigen Partien und von Knorpelinseln. Glomerula sind wenig zahlreich und klein.

Pathologisch-anatomische Diagnose (Prof. Zollinger) : Röntgenbestrahltes, multizentrisches Leberzell-Carcinom. Einwachsen in die Vena portae. Metastasen in Lungen, paraaortalen und paraportalen Lymphknoten. Haemorrhagischer Aszites 100 ccm. Serohaematothorax rechts 50 ccm. Portale Stauungsmilz mit Retikulumzellproliferation. Frisches Blut in Ileum und Colon 100ccm. Geringgradiger allgemeiner Ikterus der Organe. Schwere allgemeine Kachexie. Dilatatio beider Herzkammern. Verfettung des Myokards. Akute Stauungsorgane. Oedem von Lungen und Gehirn. Partielle Atelektase des rechten Lungenunterlappens. Dreiteilige Lungenlappenbildung links. Tracheobronchitis catarrhalis. Nebennieren. Nebengallenblase. Hypoplasie der A. renalis und Niere rechts. Hypertrophie der linken Niere. Accessorische Nierenarterie links. Doppelseitiger Kryptorchismus.

Epikrise : Ein 5 4/12 jähriger Knabe wird wegen einer vergrößerten Leber, Erbrechen während dem Essen ins Spital eingewiesen. Eine Probe-Excision ergibt die Diagnose eines primären juvenilen Leberzellcarcinoms. Die Therapie besteht aus Bluttransfusionen, Röntgenbestrahlungen und Aminopteringaben.

Der Verlauf ist progredient. Das Kind zeigt zunehmende Kachexie und hämorrhagische Diathese der Schleimhäute. Exitus 2 Monate nach Auftreten der Symptome. Die Sektion bestätigt die Diagnose. Man findet Metastasen in regionalen Lymphknoten, in Lungen und Milz. Daneben mehrere Missbildungen (Nierenhypoplasie rechts, Nebennilz, Nebengallenblase, abnorme Lungenlappung).

FALL 3 : R. Ursula, geb. 8.1.50, 10 Monate, J.Nr. 3237/50

Keine familiäre Belastung für Leberkrankheiten. Schwangerschaft und Geburt normal. Geburtsgewicht 3750 g. Normale Entwicklung. Mit 9 Monaten erkrankte das Kind an hohem Fieber, welches 2 Wochen dauerte, und Erbrechen. Der Hausarzt stellte einen Lebertumor fest; das Kind wurde zunächst ins Säuglingsspital St.G. eingewiesen und dort mit Bluttransfusionen und Röntgenbestrahlungen behandelt. Nach 6 Wochen wurde das Kind nach Hause geholt und dann am 17.10.50 ins Kinderspital Zürich eingewiesen. Eintrittsstatus : Sehr schlechter Allgemeinzustand, Ernährungszustand sehr reduziert, Panniculus fast verschwunden. Haut : Generalisierter Ikterus, keine Hautblutungen, verstärkte Venenzeichnung am Schädel, Thorax und Abdomen. Turgor mässig. Muskulatur schlaff. Drüsen ohne Befund. Knochensystem ohne Befund. Skleren sehr gelb. Thorakale Atmung. Tachypnoe. Tachykardie: Herz und Lungen sonst ohne Befund. Abdomen : Vor allem die rechte Seite ist durch einen enormen Tumor aufgetrieben, der rechts bis unterhalb den Nabel reicht und schräg gegen links oben bis an den Rippenbogen ansteigt. Oberfläche fast glatt, sehr derb und schmerzhaft, ohne grobe Höcker. Die linke Flanke scheint frei. Milz nicht sicher palpabel. Genitalien, Extremitäten und Nervensystem ohne Befund. Blutbild : Hämoglobin 26 %, Leukozyten 9'100 ohne Besonderheiten. Auf 200 Leukozyten werden 3 polychromatische Erythroblasten gefunden (Weiteres siehe Tabelle 5). Makrosenkung : 80/130 mm. Blutchemismus : Bilirubin stark erhöht (16,2 mg%), Gesamtcholesterin leicht erhöht (218 mg%), freies Cholesterin 138 mg%, Cholesterinesterquote nur 37 %. Van den Bergh Reaktion direkt und indirekt positiv. Myelogramm : Erythroblasten stark vermehrt auf 97 %, oft in Karyorrhesis; auch Vermehrung der plasmazellulären Retikulumzellen und Eosinophilen (Bestrahlungsfolge?). Weiteres siehe Tabelle 5. Kapillarresistenz auf 9 cm Hg herabgesetzt. Antithrombin stark erhöht. Urin : bräunlich, Bilirubin anfangs +, dann +. Papierchromatographie im Urin : Aminoacidurie : fast alle Aminosäuren sind vorhanden. Urobilinogen schwach positiv. Zucker, Eiweiss, Azeton negativ. Thoraxaufnahme : vermehrte Lungenzeichnung auf beiden Seiten, Zwerchfellhochstand. Knochenauf-

Tab. 5 : Blutbilder, Knochenmark und blutchemische Werte von Fall 3

Datum	18.10.50	19.10.50	20.10.50
Hämoglobin in %	26		38
Erythrozyten, Mill.			1.62
Färbe-Index			1.17
Retikulozyten ‰			60
Leukozyten	9.100	7.000	5.200
Stabkernige	5	6	8,5
Segmentkernige	55,5	63,5	63,5
Eosinophile	-	0,5	1
Basophile	-	0,5	-
Monozyten	7,5	13	7,5
Lymphozyten	31	16	19,5
Plasmazellen	1	0,5	-
Thrombozyten			160.000
KNOCHENMARK			
Retikulumzellen, plasmazelluläre	4,66	-	-
Proerythroblasten	9,66		
Makroblasten	7		
Normoblasten	41		
basophil			
polychrom	34		
orthochrom	5		
Karyorrhexis	58/290		
Mitosen	7/290		
Myeloblasten	2		
Myelozyten	5,66		
unreif			
halbreif	18,66		
reif	2,66		
Metamyelozyten	24		
Neutrophile, stabkernige	20,66		
segmentkernige	2		
Eosinophile	9		
Basophile	2,33		
Monozyten	3,66		
Lymphoide Zellen	-		

Fortsetzung der Tabelle siehe nächste Seite !

Tabelle 5, Fortsetzung.

Datum	18.10.50	19.10.50	20.10.50
Unklare Zellen	9,33		
Megakaryozyten	in normaler Zahl		
Thrombozyten	mässig vorhanden		
Riesenplättchen	3/500		
Ausstrich	zellreich, viele lädierte Zellen		
BLUTCHEMISCHE WERTE (Serum)			
Rest-N mg%	20		
Eisen Gamma%	125		
Natrium mg%	316		
Chloride mg%	358		
Phosphate mg%	5		
Calcium mg%	9		
Gesamteiweiss g%	5,05		
Albumin g %	3,2		
Globulin g%	1,85		
Albumin:Globulin	1,7 : 1		
Gesamtcholesterin mg%	218		
Freies Cholesterin mg%	138		
Cholesterinesterquote %	37		
Blutzucker mg%			95
Van den Bergh dir. u. indir.	pos. u. pos.		
Bilirubin mg%	16,2		
Takata-Ara	negativ		
Phosphatase (alkalische)	10,3 Einh.		
Prothrombinzeit nach Quick	100 %		
Blutungszeit in Min. (Duke)	3/4		
Gerinnungszeit in Min. (Bürker)	3 1/2 - 6		
Resistenz der Erythrozyten			
Beginn der Hämolyse			0,44 % NaCl
vollständige Hämolyse			0,20 % NaCl
Hämatokrit nach Wintrobe			16,5 Vol. %
Consumption Test			+(am 28.10.50)
Faktor V			100% (")
Antithrombin			mässig er- höht (")

nahme : Ausgesprochene Osteoporose, Knochenkerne altersentsprechend, keine Tumormetastase. Abdomenleeraufnahme : Es fällt nur ein enormer Leberschatten auf. Keine abnorme Verkalkung wird gesehen. 3 Tage nach Spitaleintritt zeigt das Kind Purpura auf dem Thorax, welche sich allmählich auf dem ganzen Körper verbreitet. Resistenz der Erythrozyten 0,44-0,20 % NaCl. Prothrombin nach Quick 90-100 %, Consumption-Test positiv (15 Sekunden), Faktor V normal, Antithrombin stark erhöht. Thrombozyten 160'000, Rekalkifizierungszeit wenig verlängert. Das Kind bekommt Bluttransfusionen, Synkavit-Injektionen und als Antidot zum hohen Antithrombinspiegel täglich 2,5 ccm Protaminsulfat intravenös. Der Ikterus nimmt stets zu. Das Hämoglobin bleibt trotz täglichen Bluttransfusionen tief und erreicht nie normale Werte. Das Blutbild bleibt auch fast unverändert, ausser einer leichten Lymphozytopenie, die sich allmählich entwickelt. An den Beinen treten Oedeme auf, welche ständig zunehmen. Das Mädchen bekommt Sonderernährung, weil es sonst alles erbricht. Daneben erhält es Vitamin C und Lactoflavin und einen Vitamin A-Stoss. 13 Tage nach Spitaleintritt wird eine Leberpunktion vorgenommen, wobei es mässig stark blutet. Bei der histologischen Untersuchung des Punktates (Prof. von Albertini) findet man Gruppen von grossen Zellen, die in einem Verbande zu liegen scheinen. Sie zeigen rund-ovale Kerne mit hellem Chromatin und einem blassroten Zytoplasma. Der Allgemeinzustand des Kindes verschlimmert sich langsam. 4 Wochen nach Spitaleintritt, 11 Wochen nach Erscheinen der ersten Symptome macht das Kind unter zunehmender Unruhe, Somnolenz und Atemstörungen am 5.11.50 Exitus.

Pathologisch-anatomischer Befund (Auszug aus dem Sektionsprotokoll Nr. 1413/50 : Obduzent: Dr. Forster) : Leiche eines mittelgrossen, 11 Monate alten Mädchens in stark reduziertem Ernährungszustand. Haut dunkelgelb. Am Thorax, Rücken und Hals dunkelviolette Petechien. Schädelsektion : starkes Oedem des gesamten Gehirnes. Die Schnittflächendurch die Pons sind von dunkelroten, punktförmigen Blutungen übersät (Todesursache ?) Abdomen : stark vorgewölbt, stark erweiterte Venen im Bauchdecken. Panniculus adiposus fehlt. In der Bauchhöhle ca. 100 cm einer klaren, rötlich-gelben Flüssigkeit. Der grösste Teil der Bauchhöhle wird von einem riesigen Lebertumor eingenommen, der rechts bis in die Fossa iliaca reicht. Zwerchfellstand rechts 4., links 5. Rippe. Thorax : in der rechten Pleurahöhle ca. 200 ccm einer klaren rötlichen Flüssigkeit ; zahlreiche nadelstichartige, subpericardiale Blutungen. Beide Ventrikel sind deutlich erweitert. Foramen ovale ist schlitzförmig offen. Lungen: Sub-

pleural und in den äusseren Parenchympartien nadelstichartige Blutungen.

Milz : makroskopisch ist nur eine Vergrösserung von 7:3,5:2 cm zu finden.

Nebenz. Leber : wiegt 2100 g, misst 22:15:10 cm. Vor allem der rechte Leberlappen ist zu einem kindskopfgrossen Tumor von höckeriger Oberfläche und teils gelbgrüner, teils dunkelroter Farbe vergrössert. Der linke Leberlappen zeigt intaktes Parenchym. Die Konsistenz des gesamten Tumors ist derb. Gallengänge durchgängig, Gallenblase klein. Schnittflächen durch den Tumor zeigen zahlreiche Knoten von teils hellgelber und teils schwarzroter Farbe. Magen, Darm, Pankreas, Nieren, Nebennieren, Blase, Genitalien ohne Befund.

Histographie : Leichte Myokardverfettung. Hypostatische Pneumonie beidseits. Leber : Der linke Leberlappen zeigt normalen Läppchenbau. Nur die Zentralvenen sind mässig erweitert. Der rechte Leberlappen lässt nur noch subkapsulär spärlich Reste von flachgedrücktem Parenchym ohne Läppchen erkennen. Zur Hauptsache besteht er jedoch aus grossen Blutseen und einem teils feinen, teils grobfaserigen, kollagenen Bindegewebsgerüst, in das zahlreiche Tumorknoten von wechselnder Grösse eingelagert sind. Letztere sind aus grossen polygonalen Epithelzellen aufgebaut, die zum Teil in soliden Haufen, zum Teil trabekelartig oder alveolär angeordnet sind. Die Zellen besitzen bläschenförmige Kerne von grober Chromatinstruktur, die einen grossen Nukleolus enthalten. Die Kern-Plasma-Relation ist zu Gunsten der Kerne verschoben. Mitosen und Kernpyknosen sind zahlreich. Protoplasma fein granuliert und blass eosinophil. Die Begrenzung der Tumorknoten ist unscharf. Grössere Partien sind völlig nekrotisch. Milz : Hämosiderin beladene Retikulumzellen, sonst ohne Befund. Nieren : Tubuli mit amorphen Hämoglobinzylindern (Fe +) gefüllt, sonst ohne Befund. Nebennieren, Pankreas und Hypophyse ohne Befund. Pons : Die ganze Pons ist von kleinen Blutungen übersät. Die Gliazellen sind mit Hämosiderin beladen. Keine Metastase.

Pathologisch-anatomische Diagnose (Prof. Zollinger): Kindskopfgrosses primäres Lebercell-Carcinom (röntgenbestrahlt). Ascites ca. 100 ccm. Häorrhagischer Pleuraerguss rechts ca. 150 ccm. Geringgradige untere Oesophagusvarizen. Kollateralkreislauf am Abdomen. Oedeme an Beinen und grossen Labien. Hochgradiger allgemeiner Ikterus. Ikterische Nephrose. Schwere allgemeine Anämie. Zahlreiche Blutbildungsherde in der Leber. Häorrhagische Diathese: zahlreiche punkt- und fleckenförmige Blutungen in Haut, subpleural und subpericardial. Purpura cerebri, bes. der Pons. Dilatatio cordis beidseits. Schlitzförmig offenes Foramen ovale. Chiari'sches Vorhofnetz. Akute Stauungsorgane. Hypostatische Pneumonie. Nebenz. Hämosiderose von Nieren, Leber und Milz. Fettgewebsnekrosen an beiden Oberschenkeln.

Epikrise : Ein 9 Monate altes Kind wird wegen Erbrechen des Morgenschoppens und einer vergrößerten Leber ins Spital eingewiesen. Man vermutet einen malignen Lebertumor. Eine Leberpunktion lässt ein primäres Leberzellcarcinom annehmen. Es treten Petechien auf dem gesamten Körper auf. Therapie besteht in Vitamingaben, Bluttransfusionen und als Antidot zum hohen Antithrombinspiegel Protaminsulfatinjektionen. Das Kind stirbt 11 Wochen nach Erscheinung der ersten Symptome unter dem Bild einer starken Kachexie und Somnolenz. Die Sektion sichert die Vermutungsdiagnose des primären Lebercarcinoms. Es findet sich keine Metastase.

FALL 4 : Z. Matthias, geb. 30.8.48, 2 6/12 Jahre, J.Nr. 7119/51. (Siehe auch in Monographie von GASSER, Fall 33 ; Abb. 14).

Keine familiäre Belastung. Das Kind wird wegen einem intensiven Ikterus am 12.10.48 ins Spital eingewiesen. Nach genauen Untersuchungen diagnostiziert man eine Gallengangsatriesie. Es wird zugleich eine Rhesus-Inkompatibilität mit Antikörpern bei der Mutter festgestellt. Eine Probe-Laparatomie (Dr. Grob) bestätigt die Diagnose der Gallengangsatriesie.

Die histologische Untersuchung (Prof. Zollinger) eines excidierten Leberstückes zeigt : ikterische diffuse Leberzirrhose. Geringgradiges Anzeichen für intrahepatische Gallengangsatriesie. Deutlich vermehrtes Eisenpigment in den Kupffer'schen Sternzellen. Prof. Zollinger ist auch der Meinung, dass diese Veränderungen sekundär, d.h. auf dem Boden eines Morbus hämolyticus neonatorum entstanden sind und nicht als primäre kongenitale Gallengangsatriesie betrachtet werden sollen. Behandlung mit Leberschondiät und Vitaminen.

Im Verlauf einer dreieinhalbjährigen Kontrolle wird das Kind wiederholt im Kinderspital aufgenommen. Es zeigt jeweils schwere Störungen, die sich in starken Veränderungen des Blutbildes, Knochenmarkes, Serumchemismus, usw. ausdrücken. Der Knabe entwickelt eine Osteoporose, welche sich mit Vitamin D Verabreichung nicht beheben lässt. Ebenso entwickelt er einen Aszites, welcher regelmässig punktiert wird. Insgesamt werden bis zum Exitus am 4.2.1952 circa 120 Liter Aszitesflüssigkeit entleert. Der Exitus erfolgt nach mehrmaliger Hämatemesis und Melaena. Die Sektion zeigt als Zufallsbefund ein primäres Leberzellcarcinom.

Pathologisch-anatomischer Befund (Auszug aus dem Sektionsprotokoll Nr. 150/52; , Obduzent: Prof. Zollinger): Schwerer Ikterus und Kachexie. Bauch stark aufgetrieben, ebenso das Scrotum durch ödematöse Flüssigkeit. Schädel : Die Kalotte und die Plexus chorioidei sind stark grünlichgelb gefärbt.

Abdomen und Thorax : 2 Liter klare, gelbbraune Flüssigkeit im Abdomen. Pleurahöhle und Herzbeutel leer. Herz dreimal so gross wie Leichensaft, sämtliche Höhlen stark erweitert. Milz : deutlich vergrössert, wiegt 135 g, Konsistenz hochgradig vermehrt. Kapsel auf 2 mm verdickt. Leber : 380 g schwer. Gallenblase kann nicht gefunden werden ; Gallengänge werden ebenfalls gesucht. Vena portae hochgradig erweitert. Die Leber ist ganz derb, glatt, Schnittfläche dunkelgrün. Ein anuläres Bild wird nicht gesehen. Im Lobus caudalis findet man einen rundlichen, scharf begrenzten Tumorknoten von 2,4 cm grösstem Durchmesser. Die Schnitte durch das Leberparenchym lassen auch keine Gallenblase nachweisen. Der Magen enthält ca. 200 ccm frisch koagulierte Blutmassen, die Schleimhaut des Magen-Darm-Traktus ist aber vollkommen intakt. Die Nebennieren sind atrophisch. Pankreas, Nieren, Harnblase, Genitalien ohne Befund. Knochen : gelblich verfärbt, ausgesprochene Atrophie sowohl von Spongiosa wie Compacta.

Histographie : Myokardverfettung. Milz : Kapsel und Trabekel sind hochgradig hyalin verdickt, die Sinusendothelien auf das dichteste mit Fe-positiven Granula ausgefüllt, sonst ohne Befund. Nieren : Glomerula und Tubuli gut erhalten, in den Papillen massenhaft Kalkzylinder. Leber : Die Glisson'schen Scheiden sich zu ausserordentlich plumpen Bindegewebsringen und Strängen umgewandelt und von Lymphknoten durchsetzt. Die hypertrophischen Pseudolobuli des restierenden Parenchyms lassen eine diffuse Durchsetzung mit feinen kollagenen Fasern erkennen. Die Knoten in der Leber zeigen mehr einen adenomatösen Bau. Das Epithel ist protoplasmaarm und hat deutlich vergrösserte Kerne. Neben diesen regelmässigen Abschnitten finden sich auch ganz unregelmässige, in denen die Zellen ganz atypisch sind und strangförmig ins Bindegewebe einwuchern. Diese Abschnitte zeigen viele Mitosen. Eine diffuse Eisenpigmentierung findet sich sowohl in den hypertrophischen Leberzellen als auch in den Stromazellen, dagegen fehlt sie in den Tumorzellen. Regionale Lymphknoten : schwere Speicherung grober ikterischer Schollen in den Sinus verbunden mit Wucherung der Endothelzellen. Knochen : ausgesprochene Osteoporose, ikterische Pigmentierung.

Pathologisch-anatomische Diagnose (Prof. Zollinger) : Todesursache : Verblutung in den Magen-Darm-Kanal, vermutlich aus Varizen des Oesophagus oder des Magens. Befund : Schwere cholestatische und diffuse Leberzirrhose. Erworbene Obliteration der grossen Gallengänge und der Gallenblase. Multizentrisches Leberzell-Carcinom. Status nach Morbus haemolyticus neonatorum laut klinischen Angaben. Portale Milzschwellung. Status nach Probeexcision aus der Leber vor 3 1/2 Jahren. Status nach jahrelanger Punktion von Aszites (total 120 Liter). Diffuse Peritoneal-

verdickung. Zuckergussleber und -Milz. Verwachsung der unteren Dünndarmschlingen. Allgemeiner Ikterus. Ikterische Verfärbung der Plexus chorioidei, der Schädelkalotte und weniger stark der übrigen Knochen. Atrophie der Schädelkalotte. Ikterische Speicherung in den abdominellen und in den mediastinalen Lymphknoten. Ikterische Nephrose. Hämosiderose von Leber und Milz. Chronisch-substantielles Lungenemphysem. Alte Aspirationsgranulome der Lungen. Kalknephrose. Schwere Dilatatio cordis. Diffuse feintropfige Myokardverfettung. Allgemeine Dystrophie.

Epikrise : Ein 6 Wochen alter Knabe wird wegen eines intensiven Ikterus ins Spital eingewiesen. Nach Untersuchungen wird eine Gallengangsatriesie diagnostiziert. Eine Probe-Laparatomie verifiziert die Diagnose. Die histologische Untersuchung eines Leberstückes ergibt die Diagnose einer diffusen ikterischen Leberzirrhose und eine intrahepatische Gallengangsatriesie auf Grund eines Morbus haemolyticus neonatorum. Der sich entwickelnde Aszites wird regelmässig durch Punktion entlastet ; insgesamt werden 120 Liter Flüssigkeit im Verlauf von 2 1/2 Jahren punktiert. Der Knabe kommt schliesslich im Alter von 3 1/2 Jahren an Verblutung als Folge einer Hämatemesis und Melaena ad exitum. Die Sektion verifiziert die frühere Diagnose und dazu ein primäres Leberzellcarcinom in einem Knoten im Lobus caudalis. Es werden keine Metastasen gefunden.

KLINIK

Die grosse Rolle, welche die Leber beim intermediären Stoffwechsel spielt, ist seit langem bekannt. Die Lebercarcinome, die immer einen progredienten Verlauf haben und allmählich das Organ ersetzen oder zerstören, beeinträchtigen selbstverständlich ihre Funktionen. Die klinische Symptomatologie hängt, entsprechend dem progredienten Verlauf, weitgehend vom Grad der Zerstörung des Leberparenchyms ab. Wir möchten Fall 4 unserer Serie von der Diskussion ausschliessen, weil es sich primär um eine ikterische Leberzirrhose auf Grund einer Gallengangsatriesie handelte und erst die autopsische Untersuchung als Zufallsbefund ein Leberzellcarcinom ergab. GASSER hat diesen Fall in seiner Monographie (Fall 33) beschrieben.

Familiäre Belastung fanden wir weder bei unseren Fällen noch in der Literatur.

Entwicklung : Unsere Fälle weisen alle eine normale intrauterine Entwicklung und Geburt auf. Bei der Geburt ist nie etwas Abnormes aufgefallen. Es

ist interessant, dass in der Literatur sehr häufig darauf hingewiesen wird, dass die Kinder meist in sehr gutem Allgemeinzustand waren und lediglich wegen Vergrößerung des Bauches, die zumeist den Eltern aufgefallen war, in die ärztliche Behandlung kamen.

Appetitlosigkeit und Erbrechen am Anfang der Krankheit haben wir bei 2 Fällen beobachtet. Bei den fortgeschrittenen Fällen kommen sie regelmässig vor.

Fieber wird bei ca. 50 % der Fälle angegeben. Wenn keine Infektion oder andere Ursache für die Erhöhung der Temperatur zu finden ist, könnte man Tumorerfall als Ursache annehmen.

Ikterus verschiedener Intensität kann im Verlauf der Krankheit entstehen und stärker werden, ist aber keineswegs ein obligates Symptom. Oft ist er ein Parenchymikterus, welcher durch eine meist gleichzeitig bestehende Zirrhose zustandekommt. Seltener entsteht ein Stauungsikterus durch den Druck der Tumormasse auf den Leberhilus. Weiteres siehe Abschnitt Urin.

Verstärkte Venenzeichnung auf Abdomen und Thorax ist ein sehr häufiges Symptom. Wir haben sie bei allen unseren Fällen und auch fast bei allen Literaturangaben notiert. Es ist ein Ausdruck einer Störung des portalen Kreislaufes. Der Grund ist auch hier wahrscheinlich in erster Linie die Leberzirrhose, welche eine intrahepatische Druckerhöhung im Gebiete des Pfortadersystems verursacht und nur selten ein Druck auf die Vena portae durch den Tumor. Wir haben aber bei Fall 2 eine Wucherung des Carcinoms in die Vena portae gesehen. Gerade bei diesem Fall war die Venenzeichnung nur leicht verstärkt.

Eine Vergrößerung des Abdomens, welche nicht selten asymmetrisch ist, kommt fast immer vor. Oft ist die rechte Seite je nach der Grösse der Leber mehr oder weniger vorgewölbt.

Die Leber ist immer gross, debr, und ihre Oberfläche bald glatt, bald grobhöckerig. In der Literatur haben wir nur einen Fall gefunden, bei dem keine Lebervergrößerung beobachtet wurde (WENTZ und KATO). Die Leber füllt meist die linke Flanke des Abdomens, und ihr Rand kann die Crista iliaca erreichen. Diese Vergrößerung vollzieht sich meist im rechten Leberlappen, der linke Lappen bleibt verhältnismässig klein, sodass sehr oft eine mehr oder weniger tiefe Nische zwischen beiden Lappen zu palpieren ist. Das beruht auf der Tatsache, dass der rechte Lappen viel häufiger der Sitz des primären Carcinoms ist als der linke. Druckschmerzhaftigkeit der vergrößerten Leber ist kein konstanter Befund und wird in der Literatur selten angegeben. Wir haben sie nur bei Fall 2 bemerkt.

Milzschwellung gehört nicht zum eigentlichen Bilde der Krankheit. Sie kann aber bei einer hochgradigen portalen Stauung entstehen. So haben wir bei Fall 1 eine geringgradige Milzschwellung im Verlaufe der Krankheit beobachtet.

Diese Tatsache ist sehr wichtig für die Differentialdiagnose gegenüber dem Banti'schen Syndrom und der Milzvenenstenose. In der Literatur haben wir bei 2 Fällen (WENTZ und KATO und STRANSKY und PECACHE) Angaben über Milzschwellung notiert. Aszites und periphere Oedeme gehören auch nicht zum Bilde der Krankheit. Aszites haben wir bei unseren Fällen nicht beobachtet. In der Literatur sind 4 Fälle mit Aszites verzeichnet (DLUHOS, STRANSKY und PECACHE, WOOD, WENTZ und KATO). Periphere Oedeme haben wir bei Fall 3 gesehen, dabei bestand nur eine leichte Hypoproteinämie von 5 g% (siehe Tabelle 5). Jedenfalls ist bemerkenswert, dass trotz dieser schweren Leberaffektion auch die Leberfunktionen lange erhalten bleiben, was zum Teil sicher auf die mehr herdförmige und nicht diffuse Schädigung des Organs zurückzuführen ist.

Die Laboratoriumsbefunde, besonders die blutchemischen Werte, hängen, wie bereits erwähnt, vom Grad der Leberschädigung ab. Mit dem Verlauf der Krankheit weichen die Werte allmählich von der Norm ab.

Die Senkungsreaktion ist mässig bis stark beschleunigt. Sie ändert von Fall zu Fall. Am Anfang der Erkrankung kann sie normal oder nur leicht erhöht sein (Fall 1) und mit der Zeit stark erhöhte Werte erreichen (Fall 1 und 3), so in Fall 3 bis zu 80/130 mm in der 1. und 2. Stunde. Sie geht der Dysproteinämie einigermassen parallel (siehe unten).

Blutbild: Im Verlaufe der Erkrankung entwickelt sich oft eine hypochrome Anämie, meist von makrozytärem Typus, oft aber auch Aniso- und Poikilozytose. Diese Anämie, die stets stärker wird, erfordert häufige Bluttransfusionen, welche eine genaue Verwertung des Blutbildes unmöglich machen. Neben der Anämie findet sich eine Granulozytopenie und vor allem bei unseren Fällen eine relative und absolute Lymphozytopenie. Möglicherweise hängt dies mit dem Ausfall der hämatopetischen Wirkung der Leber zusammen, doch ist der hämatotoxische Einfluss des Tumors an und für sich sowie die therapeutische Röntgenbestrahlung mitzuberücksichtigen.

Im Knochenmark fanden wir in keinem Falle Tumorzellen. Die Zusammensetzung wechselte von Fall zu Fall; so zeigt Fall 1 einmal eine Erythroblastopenie von nur 2,6 % kernhaltigen Roten und einmal eine Vermehrung der lymphoiden Zellen auf 70 %. Fall 2 war weitgehend normal. Fall 3 wies eine stark gesteigerte Erythropoese auf (96 2/3 %) und eine Vermehrung der plasmazellulären Retikulumzellen sowie eine Eosinophilie, doch war der Fall schon auswärts mit Röntgenbestrahlung behandelt worden. Eine Leukozytose haben wir bei unseren Fällen nur dann gefunden, wenn eine Infektion, z.B. eine Pyurie auftrat. Die Thrombozytenzahl war bei unseren Fällen immer im Bereiche der Norm.

Urin : Unsere Befunde waren recht verschieden. Bei Fall 1, bei welchem nur ein terminaler Ikterus zu beobachten war, fiel die Urobilinogenprobe ständig positiv aus, während Urobilin- und Bilirubinprobe stets negativ waren ; Van den Bergh Reaktion im Serum dabei direkt immer negativ, indirekt positiv. Das spricht für eine Schädigung des Leberparenchyms oder für eine gesteigerte Hämolyse. Terminal fiel neben der positiven Urobilinogenprobe auch die Jod-Probe positiv aus, was für einen hepatozellulären Ikterus spricht. Bei Fall 2, bei welchem der Urin von Anfang an dunkelgelb und die Haut leicht gebräunt waren, sind die Urobilinogen- und Bilirubinproben im Urin stets negativ ausgefallen. Terminal haben wir eine Porphyrinurie von 0,6 mg% festgestellt. Möglicherweise handelt es sich von Anfang an um eine Kombination zwischen Porphyrie und Ikterus ; das Serumbilirubin war von Anfang an deutlich erhöht (1,14 - 3,4 mg%), die direkte Van den Bergh Probe anfangs angedeutet, später negativ. Bei Fall 3, bei dem von Anfang an ein Ikterus bestand, haben wir stets eine positive Jod-Probe bei nicht vermehrter Urobilinogen-Reaktion konstatiert. Im Serum war die Van den Bergh'sche Reaktion sowohl direkt wie indirekt immer positiv. Bei diesem Fall haben wir auch eine Aminoacidurie festgestellt, welche ebenfalls für eine schwere Schädigung des Leberparenchyms spricht.

Serumchemismus : Die Veränderungen des Serumchemismus können für eine Leberschädigung recht charakteristisch sein. Störungen des Kohlenhydrat-, Eiweiss- und Lipoidstoffwechsels kommen häufig vor und prägen sich, je nach dem Grad der Parenchymschädigung, mehr oder weniger stark aus. Häufig sieht man einen tiefen Nüchternwert. Bei einem Fall war die Zuckerbelastungskurve praediabetisch bei tiefem Ausgangswert (Fall 1), in einem andern aber bestand starker Staubeffekt. Der Galaktoseversuch kann positiv ausfallen. Eine leichte Hypoproteinämie ist fast stets zu finden, war zur Entstehung der peripheren Oedeme auch beiträgt. Es ist zwar meist eine Dysproteinämie im Sinne eines veränderten Albumin : Globulin-Quotienten, wobei die Albumine verhältnismässig erniedrigt und die Globuline erhöht sind, was eine Beschleunigung der Senkungsreaktion zum Teil erklärt. Die Takata-Ara Reaktion kann positiv und das Weltmann'sche Koagulationsband verbreitert sein. Bei schweren Schädigungen ist die Prothrombinzeit verlängert. Sehr auffallend sind die Lipoidstoffwechselstörungen. Eine mässige bis starke Hypercholesterinämie ist die Regel (alle unsere Fälle), und zwar ist das freie Cholesterin stärker erhöht als das Cholesterinester. Da das Gleichgewicht zwischen beiden vor allem von der Leber reguliert wird, wird die Esterquote (Quotient freies Cholesterin : Cholesterinester) bei schweren Parenchymschädigungen erhöht. Es kommt zum sogenannten Cholesterinestersturz, welcher für Schädigungen des Leberparenchyms charakteristisch ist.

Die Hypercholesterinämie betrug bei unseren Fällen 2 bis 5 mal den normalen Cholesteringehalt des Serums. Die alkalische Phosphatase kann erhöht sein ; es war jedoch bei unserem Krankengut nicht der Fall.

RÖNTGENOLOGISCHE BESONDERHEITEN :

a) Abdomen : Die Leeraufnahme zeigt einen vergrößerten Leberschatten und gelegentlich einen Zwerchfelldurchbruch. Ein Bariumeinlauf kann die Verdrängung des Colons nach unten und gegen die Mitte zu zeigen.

b) Skelett : Die Knochenaufnahmen zeigten bei unseren Fällen immer eine Osteoporose. Im Gegensatz zu den Lipidstoffwechselstörungen sind Angaben über Störung des Knochenmetabolismus bei den Leberschädigungen in der Literatur sehr selten zu finden. PAVLOV (1904) konstatierte eine Osteoporose bei Hunden mit Gallenfistel. SEIDEL (1910) beschrieb eine Knochenatrophie bei zwei Patienten mit lang bestehender Gallenfistel. WHIPPLE (1922) erzeugte bei Hunden mit Gallenfistel Knochenabnormitäten, die durch den Verlust der anorganischen Anteile bezeichnet waren. Diese Deformitäten konnten vermieden werden, wenn die Versuchstiere mit gekochter Leber gefüttert wurden. So schien es, dass ausser der Galle ein anderer unbekannter Faktor von der Leber bei dem normalen Knochenstoffwechsel beteiligt war. GESTERNBERGER (1933) beschrieb die Entstehung der Rachitis bei Patienten mit gewissen Formen von Leberzirrhose trotz adäquater Zufuhr von Vitamin D. HANSEN, MC QUARRIE und ZIEGLER (1940) veröffentlichten einen Fall von primärem Lebercarcinom bei einem 10-jährigen Knaben, der eine ausgesprochene Osteoporose entwickelte. Die histologische Untersuchung der Knochen dieses Knaben zeigte, dass die Osteoporose nicht durch eine Lipoidinfiltration bedingt war. Eine Untersuchung des Stuhles zeigte die Gegenwart von Galle und das Fehlen von Fett. Damit wurde eine mangelhafte Resorption von Vitamin D ausgeschlossen. Die alkalische Phosphatase war bei diesem Knaben stets im Bereiche der Norm. Ein Hyperparathyreoidismus, als eine wahrscheinliche Ursache der Osteoporose, war nicht zu konstatieren. Durch eine Reihe anderer Untersuchungen wurde dargelegt, dass die Osteoporose nicht durch irgendeine bis jetzt bekannte Ursache bedingt war. Die Schlussfolgerung war, dass der normale Knochenmetabolismus unter dem Einfluss eines unbekannten Faktors der Leber steht, welcher in diesen Fällen durch den Tumor beeinträchtigt wurde.

Die Osteoporose war bei allen unseren Fällen ausgesprochen. Eine diesbezüglich genauere Untersuchung wurde jedoch nur bei unserem Fall 4 durchgeführt. Es zeigte sich hier bei der 3 1/2-jährigen Kontrolle, dass der Calcium- und Phosphorspiegel stets im Bereich der Norm blieb, während die alkalische Phosphatase im-

mer einen sehr hohen Wert hatte. Ein Vitamin D₂-Stoss (600'000 Einheiten intramuskulär) dürfte eine mangelhafte Resorption zufolge Gallengangsatriesie weitgehend kompensiert haben. Ebenfalls konnte eine Lipoidinfiltration des Knochens durch eine histologische post mortem Untersuchung ausgeschlossen werden, ebenso ein Tumor des Epithelkörperchens oder ein Hyperthyreoidismus. Die erhöhte alkalische Phosphatase kann wohl auf einer mangelhaften Ausscheidung dieses Fermentes durch die erkrankte Leber beruhen, denn bei 3 anderen Fällen überschritt die alkalische Phosphatase nie die obere Grenze der Norm, obwohl eine Osteoporose vorhanden war. Die Leber scheint also eine wesentliche Rolle im Knochenmetabolismus zu spielen. Ueber erhöhte alkalische Phosphatase im Serum bei Individuen mit Lebererkrankungen berichten unter anderen auch SHERLOCK und WALSHE. Sie haben durch eine Reihe von Untersuchungen normaler Menschen, leberkranker Patienten und solchen mit Knochenkrankheiten bewiesen, dass die Vermehrung der alkalischen Phosphatase nicht durch Produktion dieses Fermentes durch die kranke Leber, sondern vielmehr durch die verminderte Ausscheidung durch die Leber verursacht ist.

DIFFERENTIALDIAGNOSE

Alles, was eine Lebervergrößerung verursacht, muss berücksichtigt werden :

A. HEPATOMEGALIEN INFOLGE VENÖSER STAUUNG.

- 1) Dekompensierte Herzinsuffizienz (Herzuntersuchung).
- 2) Chronisch-adhesive und chronisch-exsudative Pericarditis (Herzuntersuchung).
- 3) Akute und chronische Lungenprozesse.
- 4) Milzvenen- und Pfortaderthrombose und -stenose. Hier steht eine Splenomegalie im Vordergrund. Paroxysmale Blutungen aus Oesophagusvarizen sowie Anämie sind charakteristisch.
- 4a) Banti'sches Syndrom macht auch eine Lebervergrößerung. Hier steht aber die Milzvergrößerung im Vordergrund und nachher entwickeln sich Anämie, Aszites und Lebervergrößerung. Der Verlauf ist viel chronischer als bei Lebercarcinom.

B. HEPATOMEGALIEN INFOLGE ENTZÜNDLICHER PROZESSE

- 1) Weil'sche Krankheit (Nachweis von Leptospiren in Blut, Liquor und Urin, spezifische Agglutination).

- 2) Sepsis (allgemeine Zeichen einer Sepsis, Blutkultur).
- 3) Leberabszess, z.B. nach Nabelschnurinfektion, Traumen, Appendizitis, Amöben, Askariden im Ductus choledochus usw. Sie gehen mit schweren Allgemeinsymptomen (Ikterus, Hyperästhesie und Oedeme der Bauchwand) einher.
- 4) Leberlues. (Andere Luessymptome und Wassermann).
- 5) Miliäre Tuberkulose, besonders beim Kleinkind, kann zu starker Lebervergrößerung führen (andere Tbc-Zeichen). Gewisse Formen von Boeck'schem Sarkoid.
- 6) Kala Azar (Nachweis der Erreger und Napier'scher Serumtest).
- 7) Echinococcus der Leber (Weinberg'scher Serumtest).
- 8) Malaria chronica. Charakteristischer Fieberverlauf (Nachweis der Erreger).

C. GALLENGANGSATRESIE

Schwerer Ikterus und acholische Stühle stehen im Vordergrund.

D. STOFFWECHSELSTÖRUNGEN

- 1) Glykogenose. (Knochenmarkuntersuchung, Nachweis von Speicherzellen).
- 2) Lipoidose (Knochenmark- und Milzpunktion, Nachweis von typischen Gaucher'schen und Schaumzellen).
- 3) Leberamyloidose ist im Kindesalter sehr selten und kommt nur im Rahmen einer Allgemeinamyloidose vor.
- 4) Fettige Infiltration der Leber bei Hungerzuständen, bei Diabetes usw (Blut- und Urinuntersuchungen).

E. BLUTKRANKHEITEN

- 1) Leukämie (Blut- und Knochenmarkuntersuchungen).
- 2) Morbus haemolyticus neonatorum (Anamnese, Coombs-Test).
- 3) Hämolytischer Ikterus (Resistenz der Erythrozyten usw).

F. TUMOREN

- a) Die viel häufigeren sekundären Tumore der Leber.
- 1) Sympathogoniometastasen. häufig. Man suche den Primärtumor. Dieser sitzt retroperitoneal und ist nicht respiratorisch beweglich. Er verdrängt gewöhnlich die Nieren zur Mittellinie und caudal, was durch eine Pyelographie dargestellt werden kann.

- b) Andere, seltenere Tumoren, die in der Leber metastasieren sind:
- 2) Retinoblastome (Augenhintergrunduntersuchung) und
- 3) Hypophysentumoren (Röntgenaufnahme des Schädels).

Primärtumoren im Bereiche des Magen-Darm-Tractus sind im Kindesalter sehr selten und können durch entsprechende Untersuchungen entdeckt werden.

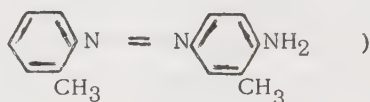
Ferner muss man andere Tumoren, die eine Lebervergrößerung vortäuschen können, in Betracht ziehen. Zum Beispiel Sympathogoniome und Adenomyosarkome der Niere (Birch-Hirschfeld-Wilm Tumor). Sie sitzen retroperitoneal und sind vor allem respiratorisch nicht beweglich. Eine retrograde oder intravenöse Pyelographie lässt den Zustand der Nieren erkennen und gelegentlich einen Nierentumor entdecken. Hypernephrome im Kindesalter sind sehr selten.

Die Differentialdiagnose zwischen verschiedenen gutartigen Tumoren der Leber wie Adenome, Angiome und zystische Tumoren, ferner zwischen hypertrophischer Leberzirrhose und Lebercarcinom ist äusserst schwierig, und die richtige Diagnose kann nur durch eine mikroskopische Untersuchung gestellt werden. Diese nimmt man am besten durch Probe-Laparatomie vor, wobei man den Tumor auch makroskopisch betrachten und die Möglichkeit einer operativen Entfernung erwägen kann. In den letzten Jahren wird häufig die Leberpunktion und zwar in Form einer sogenannten "Punchbiopsy" oder Aspirationsbiopsie ausgeübt. Sie ist nicht immer gefahrlos, leistet aber unschätzbare Dienste. Sie kann, besonders bei Hämangiomen der Leber, zu sehr starken intraperitonealen Blutungen führen.

PATHOGENESE UND AETIOLOGIE

HERXHEIMER ist der Meinung, dass viele Leberzellcarcinome direkt aus den hyperplastisch-kompensatorischen Knoten hervorgehen. Diese Knoten, die den normalen Läppchenbau zeigen (Pseudolobuli) und im Gegensatz zum Adenomenknoten keine Kapsel besitzen, entstehen dann, wenn nach Leberzirrhose, Cholangitis, Atrophien usw. eine Leberzelldegeneration zustande kommt; denn die Leberzellen besitzen eine ausgesprochene Regenerationsfähigkeit. Nach HERXHEIMER können diese Knoten in die Gefässe eindringen und Metastasen bilden. Solange sie dies nicht tun, werden sie als gutartig betrachtet. Sobald aber eine Metastase oder auch nur eine Einwucherung in die Gefässe zustande kommt, betrachtet man sie als bösartig. Nach HERXHEIMER ist daher eine scharfe Linie

zwischen knotiger Hyperplasie, Adenom und Carcinom der Leber schwierig oder gar nicht zu ziehen. Ebenfalls glaubt EWING, dass der Uebergang von knotiger Hyperplasie auf multiple Adenome und Carcinome der Leber sehr langsam und schleichend ist. Die meisten Autoren sind der Meinung, dass alle Adenome der Leber eine Neigung zur malignen Entartung haben. Dieser Uebergang wurde auch durch die Untersuchungen von YOSHIDA und SASAKI in Japan experimentell bewiesen. Die beiden Autoren haben im Jahre 1932 mit gewissen Azofarbstoffen (o-Toluol-Azo-o-Toluidin



das primäre Leberzellcarcinom in weissen Ratten experimentell erzeugt. Diese Experimente, die zum ersten Mal die künstliche Erzeugung dieses Krebses den Biologen gezeigt haben, veranlassten eine Reihe ähnlicher Experimente in vielen biologischen Laboratorien der Welt. Da aber die europäischen und amerikanischen Forscher diese Experimente am Anfang nicht bestätigen konnten, lag die Annahme nahe, dass die Diät eine Rolle spielen könnte. Die japanischen Forscher fütterten die Tiere mit Reis und Karotten, die europäischen Forscher mit Weizen. Wenn die Tiere mit japanischer Diät gefüttert wurden, wurde die Geschwulst ausnahmslos erzeugt, auch bei den europäischen Tieren. Der Farbstoff, das sogenannte "butter yellow" wird von den Japanern viel als Farbstoff für Nahrungsmittel gebraucht. Später haben SUGIURA und RHOADS entdeckt, dass Riboflavin und Casein gewisse Schutzwirkungen auf das Leberparenchym haben, da ein Zusatz dieser Stoffe zur Nahrung der experimentellen Tiere die Entwicklung des Carcinoms verhinderte. Das war das erste Mal, dass eine künstliche Erzeugung eines Carcinoms durch eine Diätänderung vermieden werden konnte. RHOADS und seine Mitarbeiter fanden auch, dass eine Zugabe dieser carcinogenen Stoffe einen scharfen Abfall gewisser Fermente in der Leberzelle verursachte. Sie nehmen an, dass die normale Zellproduktion von gewissen Fermenten abhängt, deren prosthetische Gruppe Riboflavin ist. Wenn anstelle dieser Vitamine ein carcinogener Stoff sitzt, bildet sich ein abnormes Ferment, welches zur Bildung abnormer Krebszellen führt. So kann man sich die interessante geographische Verteilung der Krankheit als zum Teil ein diätbedingtes Geschehen vorstellen.

Leber- und Darmparasiten werden vielfach als ätiologisch wichtige Faktoren angegeben. So schreibt PIRIE, dass die Schistosomiasis, die unter den Eingebore-

nen Südafrikas sehr häufig vorkommt, eine wichtige Rolle in der Entstehung des dort häufig vorkommenden primären Lebercarcinoms spielt. Auch PITTS schreibt, dass 100 % der Einwohner Kwantungs, wo das primäre Lebercarcinom häufig ist, mit schistosomen, *Clonorchis sinensis*, infestiert sind. Die Rolle der Schistosomen wird auch von HARTZ betont. GROTT beschreibt die Rolle der Lamblien in der Entstehung des Lebercarcinoms. Man nimmt im allgemeinen an, dass bei den Darmparasiten die toxischen Stoffe, die im Darm absorbiert werden, auf das Leberparenchym schädigend wirken, während bei den Leberparasiten der direkte Reiz auf die Leberzellen wichtig ist.

Alle bis jetzt beschriebenen Faktoren mögen für das Entstehen der Krankheit bei den Erwachsenen und wohl auch bei Kindern eine Rolle spielen, für das Zustandekommen des Leidens bei den Säuglingen aber und für die Erklärung des angeborenen Lebercarcinoms sind sie nicht befriedigend. Man spricht auch von "Keimresten", wobei man embryonale, undifferenzierte, multipotente Keimstücke meint, von denen meist teratoide Mischgeschwülste zustandekommen. HERXHEIMER spricht von abgesprungenen embryonalen Nebennierenkeimen, die in der Leber abgelagert sind und von denen seltene Carcinome der Leber hervorgehen. Im allgemeinen ist jedoch die Frage der Aetiologie des primären Lebercarcinoms noch unklar.

Dass sich ein primäres Leberzellcarcinom auf Grund einer bestehenden Zirrhose entwickeln kann, ist durch unsere Beobachtung (Fall 4) zweifellos bewiesen. Die histologische Untersuchung der Leber dieses Knaben am 1.12.1948 zeigte eine diffuse ikterische Leberzirrhose und eine intrahepatische Gallengangsatresie. Die postmortale histologische Untersuchung am 5.2.1952 deckte jedoch ein primäres Leberzellcarcinom auf. HENDERSON und ZOLLINGER sind der Meinung, dass sich eine Leberschädigung im Sinne einer Gallengangsatresie und ikterischen Zirrhose auf dem Boden eines Morbus haemolyticus neonatorum entwickeln kann. In diesem Sinne berichten auch andere Autoren wie OPITZ, WATKINS und DRUMMOND.

PATHOLOGISCHE ANATOMIE

Makroskopisch unterscheidet man 3 Formen :

- 1) Die häufigste Form besteht aus multiplen Knoten verschiedener Grösse, die in der ganzen Leber verstreut sind. Die grösseren Knoten sind gewöhnlich wegen der zentralen Nekrose oder hämorrhagischen Herde weicher. Diese Form ist sehr bösartig.

- 2) Weniger häufig ist ein einziger Knoten in einem Leberlappen, gewöhnlich dem rechten.
- 3) Selten sind diffus verteilte winzige Knötchen, die makroskopisch nicht von der Zirrhose zu unterscheiden sind.

Mikroskopisch teilt man auch in 3 Formen ein:

- 1) Leberzellcarcinom (malignes Hepatom) : Das Carcinom besteht aus zusammenhängenden Epithelmassen in Form von Strängen und Nestern. Die Zellen gleichen sich im grossen und ganzen den Leberzellen an, sind zum Teil grösser und zum Teil kleiner als normale Leberzellen. Sie sind oft granuliert. Mit Verstärkung der Anaplasie verschwindet die normale Granulation und das Zytoplasma wird basophil. Die Zellgrenzen sind unscharf, die Kerne grösser als normal, mit einem oder mehreren grossen Nukleolen. Hie und da sieht man Riesenzellen. Zwischen den Zellmassen sieht man selten Bindegewebsfasern, aber fast stets Kapillaren. Neben diesem trabekulären Aufbau gibt es auch einen nodulären Typus, bei dem die Zellen verschieden grosse Inseln bilden und hie und da eine Lichtung lassen. Um die Knoten herum gibt es meist eine Kapsel ; sie kann aber fehlen oder nur teilweise vorhanden sein. Die normalen Zellen um die Kapsel herum geben dem Drucke nach und platten sich ab. Häufig ist der Uebergang der normalen Zellen auf Krebszellen plötzlich. Die übrige Leber zeigt oft eine zirrhotische Veränderung.
- 2) Gallengangscarcinom (malignes Cholangiom) : Dies ist ein drüsiges Gebilde aus vielfach verzweigten Tubuli, deren Wandung aus hohen Zylinderepithelien gebaut ist und vollständig wuchernden Gallengängen entsprechen. Daneben gibt es auch Tubuli, deren Wandung aus mehrschichtigen Epithelien gebaut ist. Diese Tubuli liegen inmitten eines stark entwickelten Bindegewebes.
- 3) Malignes Cholangiohepatom : Diese Mischform kommt sehr selten allein vor. Bei Hepatomen und Cholangiomen sieht man aber oft kleinere Partien, die eine Mischform zeigen.

Alle Formen können in die Gefässe einwuchern und Metastasen bilden. Metamorphosen, Verfettung, Kern- und Plasmazerfall bis völlige Nekrose. Mitosen und atypische Mitosen können bei allen drei Formen vorkommen.

THERAPIE

Die einzig wirksame Therapie ist die operative Entfernung des Tumors. Dies ist aber nur dann möglich, wenn der Tumor solitär oder nur ein Leberlappen befallen ist. Eine Leberresektion, die lange Zeit wegen massiven Blutungen sehr gefährlich war, ist heute mit neuen Methoden zu verantworten. Die Resultate der Operation sind aber nicht sehr befriedigend, immerhin sind ein paar Fälle mit erfolgreicher operativer Behandlung in der Literatur beschrieben worden. So berichtet z.B. FÉVRE von einem Patienten mit völligem Wohlbefinden sieben Jahre nach der Resektion.

Die Röntgenbestrahlung, die vielfach ausgeübt wird, hat bis jetzt nichts Positives ergeben.

Leberschondiät, d.h. Verabreichung von fettarmer, kohlenhydrat- und eiweissreicher Nahrung, Verabfolgung von Cholin und Methionin (caseinreiche Diät), Vitamin A, B-Komplex, D und K und Bluttransfusionen vermögen das Leben des Patienten um kurze Zeit zu verlängern.

PROGNOSE

Die Prognose ist meist infaust. Bei einer Frühdiagnose, sofern eine radikale Operation möglich ist, kann die Leberresektion eine gute Prognose sichern. Wenn die Resektion nicht möglich ist, so tritt der Tod in kurzer Zeit ein, in durchschnittlich 4 bis 6 Monaten. Die Todesursache ist gewöhnlich eine Leberinsuffizienz und Autointoxikation. Ein plötzlicher Tod kann infolge starker Blutungen aus Oesophagusvarizen oder Tumorruptur erfolgen.

ZUSAMMENFASSUNG

Das primäre Leberzellcarcinom ist eine seltene Erkrankung des Kindesalters. Es trifft häufiger Knaben als Mädchen. Die Aetiologie ist noch unklar. Als ätiologischer Faktor bei den Erwachsenen nimmt man an, dass langdauernde Zufuhr carcinogener Stoffe mit der Nahrung und Vitaminmangel eine Rolle spielen. Es ist SASAKI gelungen, durch Zufuhr carcinogener Stoffe das Carcinom in weissen Ratten experimentell zu erzeugen. Durch viele Erfahrungen ist auch bewiesen worden, dass sich das Leiden auf dem Boden einer Leberzirrhose entwickeln kann. Man unterscheidet 3 Formen : Leberzellcarcinom (malignes Hepatom), Gallengangs-carcinom (malignes Cholangiom) und eine Mischform dieser beiden (malignes Cholangiohepatom). Durch die Krankheit werden viele Funktionen der Leber in Mitleidenschaft gezogen. Diese Störungen der Leberfunktionen und ein derber, meist höckeriger Lebertumor bilden die wichtigsten klinischen Symptome. Die Diagnose kann nur durch eine mikroskopische Untersuchung sicher gestellt werden. Diese nimmt man am besten mittels Probe-Laparatomie oder Leberpunktion vor. Die einzig wirksame Therapie ist die operative Entfernung des Tumors. In dieser Arbeit wurden vier im Kinderspital Zürich beobachtete Fälle beschrieben. Ferner wurde die Literatur über die Krankheit seit 1938 zusammengestellt.

LITERATUR

- ANDRIOTAKIS, C.N. u. CAMBLYAFKA, M.J., Presse méd. 55:263, 1947
- BALASINGHAM, T.B. u. SREENIVASAN, B.R., J.Malaya Br.Brit.M.A. 2:98, 1938
- BEYNON, A.E., Lancet 2:528, 1948
- BOYD, W.A., Textbook of Pathology, 5. Edition, 1948, Henry Kimpton, London
- BROLEN, S., Acta Paediatr. 49:441, 1950
- COCHRAN, R.B., J. Lancet 71:7, 1951
- CASTLE, O.L., Surgery, Gynecology and Obstetrics 18:449, 1914
- CHARACHE, H., Am.J.Surgeri 43:96, 1939
- DANILOV, V., Vestn.Chir. 57:117, 1939 (Russisch)
- DANSIE, C.B., Lancet 2:228, 1922
- DLUHOS, M., Kasopis Lekaru Ceskych 90:4, 1951 (Tschechisch)
- DRUMMOND, D.H. u. TOLLMAN, J.P., Am.J.Clin.Path. 9:361, 1939
- DRUMMOND, R.J. u. WATKINS, A.G., Brit.Med.J. 1:894, 1946
- EWING, Neoplastic Disease, 4.ed., 1940, Saunders, Philadelphia
- FÈVRE, M. u. DASSIOS, G., J. de Chir. 51:321, 1938
- FÈVRE, M., Mém.Acad.Chir. 66:140, 1940
- FÈVRE, M., Arch.Franc. de Pédiat. IV, 1947
- FINKELSTEIN, H., Lehrbuch der Säuglingskrankheiten, Springer 1921
- GASSER, C.: Die hämolytischen Syndrome im Kindesalter. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1951
- GESTERNBERGER, H.J., Monatsschrift f. Kinderheilkunde 56:217, 1933
- GRAYZEL, D.M. u. MILLMAN, D.H., Am.J.Dis.Child. 81:3, 1951
- GRIFFITH, J.F.C., Am J.Med.Sc. 160:79, 1918
- GROTT, J.W., Medycyna 21:843, 1938
- HAMBURGER, H.S. Indian J.Pediat. 5:98, 1938
- HANSEN, E., PALMER, L.C. u. NELSON, J.W., Proc.Soc. Exper.Biol.Med. 43:206, 1940
- HANSEN, E., ZIEGLER, M.R. u. McQUARRIE, J., J.Pediat. 17:9, 1940
- HARTZ, P.H., Arch.Pathol. 39:1-2, 1945

- HENDERSON, J.L., zitiert nach Gasser
- HERXHEIMER, Handbuch der speziellen Pathologie, Anatomie und Histologie, Band V, Teil 1. F. Henke und O. Lubruch, Springer 1930
- KARLIN, zitiert nach Sacrez
- KILFOY, E.J. u. TERRY, M.S., Surgery, Gynecol. a.Obstet. 48:751, 1929
- LANGMEAD, zitiert nach Beynon
- LEFFERS, I., Beitr. Pathol. Anat. 105:203, 1941
- LITMAN, S.N. u. WELLS, A.H., Minnesota Med. 27:731, 1944
- MARTIN, P., Ann.méd,-chir, de l'Hôp. Sainte Justine, Montreal 3:115, 1940
- NAGAYO, N., Gann, Extranumber 1-176, Dec. 1933
- NOEGGERATH, Deutsche Klin. 6:496, 1854
- OPITZ, H., Kinderärztl.Praxis 3/4, 1948
- OSTERLIN, M.F., Univ.Hosp.Bull. Ann.Arbor, 7:28, 1941
- O'SULLIVAN, W.D., Am.J.Surgery, 82: 2, 1951
- PACKARD, G.B. u. STEVENSON, A.W., Surgery 15:292, 1944
- PARINI, F., Arch.ital.anat. e istol.pat., 12:396, 1941
- PAVLOV, I.P., Verein ges.russ.Aerzte 72:314, 1904
- PIRIE, zitiert nach Charache
- PITTS, zitiert nach Charache
- PLATOU, R.V. u. HILL, A.J., J.Lancet 62:191, 1942
- RATHMEL, T.K. u. MAINS, M.P., Pediatrics, Springfield 3/4:508, 1944
- ROSENBLATT, M.G. u. MAY, A.J., Northwest.Med. 45:96, 1946
- SACREZ, R. u. LAGOUTIÈRE, M., Arch.Franc.Pediat. V, 1948
- SASAKI, T. u. YOSHIDA, T., Virch.Arch.f.Pathol. 295:175, 1935
- SAWYER, C.D., J.Pediat. 36:508, 1950
- SEIDEL, H., Münchn.Med.Wschr. 57:2034, 1910
- SHERLOCK, S. u. WALSHE, W., J.Path.a.Bact. 59:615, 1947
- STEINER, M.M., Am.J.Dis.Child. 55:805, 1938
- STEINHILBER, R., Univ.Kinderklinik, Freiburg i.Br., Dissertation 1940
- STRONG, G.F. u. PITTS, H.H., Arch.int.med. 46:105, 1950
- STRONG, G.F., PITTS, H.H. u. MCPHEE, J.G., Ann.int.med. 30:791, 1949
- STRANSKY, E. u. PECACHE, L.V., Ann.Paediat. 166:139, 1946
- STRANSKY, E. u. LAWAS, D., Ann. Paediat. 170:3, 1948
- SUGIURA u. RHOADS, Cancer Research 1:3, 1941
- TANKA, S., Gann 35:364, 1941 (Japanisch)
- TOMLINSON, W.J. u. WOLFF, E., Am.J.Clin.Path. 12:321, 1942
- Vital Statistics of the U.S. 1945 u. Special Report, Vol. 27, No. 26, 1947
- VIRCHOW, zitiert nach Herxheimer
- VU CONG HOE u. PHAN DINH TUAN (Hanoi), Nourisson 39:248, 1951

WARWI, W.N., Arch.Pathol. 37:367, 1947
WEBSTER, R., M.J.Australia 2:381, 1938
WENTZ, V.B. u. KATO, K., J.Pediat. 17:155, 1940
WHIPPLE, G.H., Physiol. Rev. 2:440, 1922
WILBUR, WOOD u. WILLET, Ann.int.med. 20:453, 1944
WOOD, H., Arch.Path. 26:873, 1938
WYSS, R. , Helv.Paed.Acta 7:452, 1952
ZOLLINGER, H.U., zitiert nach Gasser

CURRICULUM VITAE

Am 7. Dezember 1924 wurde ich in Teheran geboren. 1930 trat ich in die Khayam Elementarschule in Teheran ein. Von 1936 bis 1939 besuchte ich die San'ati Mittelschule und absolvierte in derselben Schule das Gymnasium, welches ich 1942 mit der Maturität abschloss. Darauf trat ich in die Honar Saray A'ali (Technische Hochschule) in Teheran ein und beendigte 1945 mein Hochschulstudium als Chemie-Ingenieur. 1946 reiste ich nach den Vereinigten Staaten von Amerika, wo ich an der Loyola University, Chicago, mit dem medizinischen Studium begann. 1948 kam ich nach Zürich und setzte mein Studium an der hiesigen Universität fort.

Herrn Prof. Dr. G. Fanconi danke ich bestens, dass er mir Gelegenheit gegeben hat, an seiner Klinik zu arbeiten. Besonderen Dank schulde ich Herrn Priv.-Doz. Dr. C. Gasser für die freundliche Ueberlassung des Themas der vorliegenden Arbeit sowie für seine wertvollen Anregungen. Ferner danke ich Herrn Prof. Dr. H. von Meyenburg bestens für die Erlaubnis, in die Sektionsprotokolle Einsicht zu nehmen.

